

氏 名	田 中 克 明
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 4671 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	<i>Dexmedetomidine Decreases the Convulsive Potency of Bupivacaine and Levobupivacaine in Rats: Involvement of α_2-Adrenoceptor for Controlling Convulsions</i> (デクスメトミジンはラットにおいてブピバカインおよびレボブピバカインによる痙攣を抑制する: 痙攣抑制に対する α_2 受容体の関与)
論文審査委員	主 査 教 授 浅 田 章 副主査 教 授 三 浦 克 之 副主査 教 授 岩 尾 洋

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】局所麻酔薬による中毒症状、中でも痙攣の発現には脳に存在する α_2 受容体が関与している。デクスメトミジン (DEX) は交感神経 α_2 受容体作動薬で、鎮静薬として種々の薬物と併用投与されるが、局所麻酔薬の中枢神経毒性に及ぼす影響については殆ど明らかにされていない。そこで代表的な長時間作用型局所麻酔薬であるブピバカインの痙攣発生閾値が、DEX によってどのように変化するかを検討した。なお、ブピバカインとしてラセミ体および、より毒性の少ない光学異性体であるレボブピバカインを用い、光学異性体への影響の相違についても検討した。

【方法】SD 系雄ラットを用いた。動・静脈路を確保した後に覚醒させ、無作為にブピバカインおよびレボブピバカイン投与群に分けた。各群は DEX の投与量からさらに 3 群ずつ (BC、BS、BL および LC、LS、LL 群)、計 6 群に分けた (各群 $n=10$)。BS、LS 群には DEX を $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静注後に $3.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ で持続静注、BL、LL 群には $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静注後に $10.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ で持続静注を行った。BC、LC 群には生食を投与した。DEX の投与開始 15 分後に鎮静度を評価し、ブピバカイン (BC、BS、BL 群) またはレボブピバカイン (LC、LS、LL 群) の持続静注 ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) を開始した。痙攣発生時に投与を中止し、ブピバカインおよびレボブピバカインの痙攣誘発量、血中濃度、脳内濃度を求めた。さらに、 α_2 受容体遮断薬であるヨヒンピンを投与し、鎮静度および痙攣発生閾値の変化を検討した。

【結果】BL、LL 群は BC、LC 群の各々に比べて有意に正向反射が抑制された。痙攣発生時のブピバカインおよびレボブピバカインの投与量、血中濃度、脳内濃度はいずれも BL、LL 群が BC、LC 群の各々に比べて有意に高かった。ヨヒンピンによって、DEX の鎮静作用、抗痙攣作用は完全に拮抗された。

【結論】鎮静に必要な量の DEX はラットにおいてブピバカインおよびレボブピバカインによる痙攣を抑制した。DEX の抗痙攣作用には α_2 受容体の関与が考えられた。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【目的】局所麻酔薬による中毒症状である全身痙攣の発現には脳に存在する α_2 受容体が関与していることが知られている。一方、鎮静薬、デクスメトミジン (DEX) は交感神経 α_2 受容体作動薬であり、局所麻酔薬と併用されることがある。そこで代表的な長時間作用型局所麻酔薬であるブピバカイン (ラセミ体) と、より毒性の少ない光学異性体であるレボブピバカインを用いて、DEX によって局所麻酔薬の痙攣発生閾値がどのように

変化するかを検討した。

【方法】SD 系雄ラットを用いた。動・静脈路を確保した後に覚醒させ、無作為にプピバカインおよびレボプピバカイン投与群に分けた。各群は DEX の投与量からさらに 3 群ずつ(BC、BS、BL および LC、LS、LL 群)、計 6 群に分けた(各群 n=10)。BS、LS 群には DEX を $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静注後に $3.6 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ で持続静注、BL、LL 群には $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静注後に $10.8 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ で持続静注を行った。BC、LC 群には生食を投与した。DEX の投与開始 15 分後に鎮静度を評価し、プピバカイン(BC、BS、BL 群)またはレボプピバカイン(LC、LS、LL 群)の持続静注($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)を開始した。痙攣発生時に投与を中止し、プピバカインおよびレボプピバカインの痙攣誘発量、血中濃度、脳内濃度を求めた。さらに、 γ 受容体遮断薬であるヨヒンビンを投与し、鎮静度および痙攣発生閾値の変化を検討した。

【結果】BL、LL 群は BC、LC 群に比べて有意に正向反射が抑制された。痙攣発生時のプピバカインおよびレボプピバカインの投与量、血中濃度、脳内濃度はいずれも BL、LL 群が BC、LC 群の各々に比べて有意に高かった。ヨヒンビンによって、DEX の鎮静作用、抗痙攣作用は完全に拮抗された。

以上のことから、鎮静に必要な量の DEX がプピバカインおよびレボプピバカインによる痙攣を抑制することが示された。また、DEX の抗痙攣作用に γ 受容体が関与していることが示唆された。よって本研究者は博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。